

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2005年6月2日(02.06.2005)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2005/049058 A1(51) 国际分类号⁷: A61K 35/78, A61P 9/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000989

(22) 国际申请日: 2004年8月26日(26.08.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
03155275.7 2003年8月28日(28.08.2003) CN
200410019838.1 2004年6月30日(30.06.2004) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 天津士力制药股份有限公司(TIANJIN TASLY PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市北辰科技园新宜白大道辽河东路1号, Tianjin 300402 (CN).

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 闫希军(YAN, Xijun) [CN/CN]; 吴道峰(WU, Youfeng) [CN/CN]; 叶正良(YE, Zhengliang) [CN/CN]; 李旭(LI, Xu) [CN/CN]; 郭治昕(GUO, Zhixun) [CN/CN]; 郑军(ZHENG, Jun) [CN/CN]; 张雷(ZHANG, Lei) [CN/CN]; 赵娜(ZHAO, Na) [CN/CN]; 中国天津市北辰科技园新宜白大道辽河东路1号, Tianjing 300402 (CN).

(74) 代理人: 北京北翔知识产权代理有限公司(PEKSUNG INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市

海淀区学院路35号世宁大厦908室, Beijing 100083 (CN).

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: RADIX SALVIAE MILTIORRHIZAE, EXTRACT AND COMPOSITION THEREOF FOR THE TREATMENT OF THE ASPIRIN RESISTANCE DISEASES

(54) 发明名称: 丹参、其提取物及组合物对阿司匹林抵抗的治疗

(57) Abstract: The present invention relates to the uses of Radix Salviae Miltiorrhizae, extract and composition thereof in the treatment of the aspirin resistance diseases, especially in the treatment of the aspirin resistance angiocardopathy with drop pills of Radix Salviae miltiorrhizae.

(57) 摘要

本发明涉及用丹参、其提取物或者含有它们的组合物治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病, 特别是使用丹参滴丸剂治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病。

WO 2005/049058 A1

10/564661

IAP20 Rec'd 13 JAN 2006

丹参、其提取物及组合物对阿司匹林抵抗的治疗

技术领域

- 5 本发明属于医药领域，具体涉及用丹参、其提取物或含有它们的组合物治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病，特别是使用丹参滴丸剂治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病。

背景技术

- 10 阿司匹林属于非甾体抗炎药，是一种有效的解热镇痛抗炎药，其作用机制是抑制前列腺素的合成，该药物最常见的副作用是胃肠道反应，如食欲不振、溃疡，甚至穿孔；过敏反应；还有急性肾功能衰竭、慢性间质性肾炎等。随着对阿司匹林研究的深入，阿司匹林的适应证也由治疗发热、轻度至中等度的头痛、牙痛、神经痛、关节痛、肌肉痛及痛经、风湿病等拓展到脑动脉硬化、冠心病、心肌梗死的治疗和二级预防。

- 15 目前，阿司匹林被广泛应用于心血管疾病的治疗，其作用机理是阿司匹林在体内可阻断血栓素 A_2 (TXA_2) 的形成。而 TXA_2 可促进血小板的黏附和凝血，阿司匹林通过抑制血小板聚集，减少动脉硬化、心肌梗塞的发生。但研究发现，部分人服用阿司匹林后不能有效阻止血栓素 A_2 的合成，即阿司匹林失去了对心脑血管系统的保护作用，这种现象称为阿司匹林抵抗 (Aspirin Resistance, AR)。对大多数患者来说，阿司匹林能使心血管危险降低 25%，但是阿司匹林抵抗的患者应用阿司匹林治疗心血管疾病，不能预防心血管事件的发生，反而会增加心梗和卒中的发生率，这些发现限制阿司匹林的使用。

- 25 目前，对于治疗阿司匹林抵抗的报道还不是很多。Yusuf S 等 [Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet, 2001] 报道了在阿司匹林治疗的基础上加用氯吡格雷能减少急性冠脉综合征患者包括经皮冠状动脉介入治疗的患者早期和长期的严重心血管事件的发生率。

- 30 目前对阿司匹林抵抗的研究，多采用免疫酶标法测定患者提供用药前尿样本，用来分析 11-脱氢血栓素 B_2 (TXB_2)。11-脱氢血栓素 B_2 是血栓素 A_2 代谢产物，尿中高水平的 11-脱氢 TXB_2 能鉴别患者是否存在阿司匹林抵抗，以及药物是否具有减轻阿司匹林抵抗作用，本发明正是

在此基础上完成的。

中药理血药,特别是活血化瘀类药物是历代医家所常用的药物,本类药物具有活血调经、破血消癥、化瘀止痛、消肿生肌的功效。现代药理学证实,理血药具有扩展冠状动脉、增加冠脉流量,降低心肌耗氧,降低外周血管阻力,抑制血小板聚集,改善微循环,抑制血栓形成,增强纤维蛋白溶解活性,抗凝血系统,改善微循环,降压,缓解平滑肌痉挛等作用。理血药中的川芎、丹参、益母草、桃仁、红花、水蛭等的临床作用不断的拓展,特别是丹参及丹参制剂的研究尤为突出。

丹参为唇形科鼠尾草多年生草本植物,味苦,性微寒,具有活血化瘀,养血安神,凉血排痛和排毒生肌的功效,是中药活血化瘀的常用药物。丹参药材主含脂溶性的二萜类成分和水溶性的酚酸类成分,尚含有黄酮类、三萜类、甾醇等其他成分。二萜类成分中属醌、酮型结构的有丹参酮 I、IIA、II_R、V、VI,隐丹参酮,异丹参酮 I、II、II_B,二氢丹参酮 I 等。水溶性的酚酸类成分有丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸、咖啡酸及丹参素与咖啡酸的衍生物或二聚物酯化而成的缩酚酸如丹酚酸 A、B、C、D、E、G、紫草酸 B、迷迭香酸、迷迭香酸甲酯等。丹参酮 IIA 是丹参二萜类活血化瘀的代表成分之一。丹参目前是治疗心血管病的重要中草药。

现代研究证明,丹参具有:对冠状动脉作用;对心肌修复作用;对微循环作用;对血液流变性作用;对血脂的作用等,表现为扩张冠状动脉、抗心肌缺血、抗凝、抗血栓形成、镇静止痛、抗动脉粥样硬化以及降血脂等作用。

丹参对血液的影响主要是抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集。血瘀患者血液的浓、粘状态,引起血流缓慢,血小板易于在血管内膜损伤处粘着。活血化瘀药可改善血液流变学,减少了血小板的粘着和聚集。此外,活血化瘀药可降低血小板的表面活性。

活血化瘀药抑制血小板聚集的机理:血小板的聚集性与前列腺素和环核苷酸系统的代谢和活性有密切关系。血小板内的血栓素(TXA₂)是由磷脂经花生四烯酸等多个环节而生物合成的,其间必有磷脂酶 A 和环氧化酶的催化。这些酶的活性受到 cAMP 的调控,cAMP 抑制这些酶的活性,也即抑制了 TXA₂ 的合成。如 cAMP 减少,则 TXA₂ 合成增多。TXA₂ 能促进血小板内钙贮库肌浆网释放 Ca,后者再作用于致密颗粒使所含二磷酸腺苷(ADP)和 5-羟色胺(5-HT)释出,而 ADP 和 5-HT 都是血小板聚集的强大促进剂,因此,cAMP 含量多少是影响血小板聚集性的中心环

节, cAMP 含量增高使血小板聚集性下降。此外, 丹参还有增强纤维蛋白溶解活性, 这是通过激活纤溶酶原—纤溶酶系统而起作用。同时丹参能缩短血清凝血酶原生成时间。

- 三七属于止血类中药。中医学认为其具有散瘀止血, 消肿定痛的功能,
- 5 既止血又活血。现代药理研究证明三七既有止血作用又有抗凝血作用。止血作用包括缩短出凝血时间、增加血小板数量并使其出现伸展伪足、聚集、脱颗粒等现象, 还能降低毛细血管通透性。显示抗凝血作用的是三七中的部分成分: 三七根总皂甙、三七人参二醇型皂甙和三醇型皂甙, 它们均能抑制人和兔血小板的聚集。三七总皂甙可促进血管内皮细胞分泌组织型纤溶酶原(t—N), 阻止血栓的形成。
- 10

- 冰片为龙脑香科植物龙脑香树脂的加工结晶品。菊科艾纳香属植物大风艾的叶经水蒸汽蒸馏提取加工而得的结晶称为艾片。由樟脑、松节油等用化学方法合成的加工制成品称为机制冰片。冰片辛散苦泄, 芳香走串, 能通诸窍, 散郁火, 有类似屏香的开窍醒神之功。龙脑冰片主要含
- 15 右旋龙脑; 艾片主要含左旋龙脑。现代药理研究证明, 冰片具有抗心肌缺血的作用, 能使冠脉流量明显增加; 此外, 冰片还能增加血脑屏障的通透性, 加强药物跨屏障能力。

- 近年来, 通过临床观察与实验研究, 丹参制剂, 特别是复方丹参滴丸的应用范围得到了进一步的拓展。目前已证实其具有抗心绞痛、改善心
- 20 肌缺血、降低血粘度、降低血小板聚集等作用。复方丹参滴丸作为治疗和预防冠心病、心绞痛的药物, 其对血液流变学的影响已被证明。黄伟兰等对正常大鼠和经过应激刺激的大鼠进行对照观察发现: 两组大鼠服用复方丹参滴丸后, 其血液流变学指标都有显著改善。如血小板 1min 聚集率及最大聚集率降低($P<0.05$), 血浆纤维蛋白含量降低($P<0.01$)。表明血栓
- 25 形成特性减弱, 应激刺激的大鼠, 切变率从 $\eta 1 \sim 100$ 条件下的血液粘度明显降低($P<0.05$), 反应了血液循环阻力降低、循环加强的过程。另外还观察到红细胞滤过指数降低, 变形能力增强, 而红细胞压积未改变。表明复方丹参滴丸是通过改善红细胞的质量来达到降低血液粘度、改善循环的目的。未经刺激的大鼠, 虽然全血粘度均有下降, 但无显著性差异($P>0.05$),
- 30 说明复方丹参滴丸对异常血液流变特性的改善强于对正常血液流变特性的改善。近年来的研究工作又发现复方丹参滴丸还具有抗动脉粥样硬化、降血脂、及抗慢性肝病纤维化等作用, 但至今未见有关丹参制剂, 特别是复方丹参滴丸抗阿司匹林抵抗的作用的确切报导。

发明内容

本发明一方面涉及丹参及其提取物在治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病中的应用；

- 5 或者说本发明的目的在于提供丹参及其提取物在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的应用。

本发明所说的阿司匹林抵抗是指服用阿司匹林后不能有效阻止血栓素 A_2 的合成，即阿司匹林失去了对心脑血管系统的保护作用。对大多数患者来说，阿司匹林能使心脑血管发病危险降低 25%，但是阿司匹林抵抗的患者应用阿司匹林治疗心脑血管疾病，不能预防心脑血管事件的发生，反而会增加心梗和卒中的发生率，这些发现限制阿司匹林的使用。因此，这些心脑血管疾病在本发明当中称之为阿司匹林抵抗性心脑血管疾病，特别是指使用阿司匹林治疗无效的冠心病、心绞痛。本发明将对阿司匹林抵抗性心脑血管疾病具有治疗作用的药物称之为抗阿司匹林抵抗的药物，这种治疗作用称之为抗阿司匹林抵抗作用。

- 15 本发明采用目前常用的对阿司匹林抵抗的研究方法，应用免疫酶标法测定患者提供尿样本，用来分析 11-脱氢血栓素 B_2 (TXB_2) 水平的变化，判断患者在服用丹参制剂后是否具有降低阿司匹林抵抗的作用。本发明通过临床研究，证明了丹参及其提取物具有降低阿司匹林抵抗的作用，
- 20 可以作为抗阿司匹林抵抗的药物，也可以用于制备抗阿司匹林抵抗的药物。

本发明另一方面涉及含有丹参作为有效成分的组合物的治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病中的应用。本发明的组合物包括复方丹参制剂，特别是复方丹参滴丸、复方丹参片。

- 25 下述的本发明丹参组合物有较好的抗阿司匹林抵抗的疗效：丹参 30~180 份、三七 5~40 份、冰片 0.3~2.5 份、辅料 10~40 份。优选组合物中各组分的量为丹参 75~115 份、三七 14~20 份、冰片 0.8~1.2 份、辅料 15~30 份。最优选组合物中各组分的用量为丹参 90 份、三七 17.6 份、冰片 1 份、辅料 20 份。

- 30 本发明丹参组合物中所用的辅料可以是目前制药行业常用辅料，优选聚乙二醇；最佳为聚乙二醇 6000。

丹参、其提取物及含有它们作为有效成分的组合物的可以制成药剂学上任何一种药剂，优选的药剂形式为滴丸、喷雾剂、丹剂、丸剂、颗粒

剂、胶囊、片剂、冲剂、散剂、口服液。

本发明药物有效成分的制备可以采用以下方法：水提法、水提醇沉法、萃取法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、连续回流提取法、大孔树脂吸附法制备。例如，可将这些原料药研成粉末混合均匀制成散剂冲服；
5 也可以将这些药物一起水煎，然后浓缩水煎液，制成口服液。但是为了使该药物中各原料药更好地发挥药效，优选对原料采用如下工艺提取。

取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、聚乙二醇 6000 20g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95%乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~
10 1.35 (55~60℃)；取冰片溶于适量的乙醇中，将 (1) (2) 加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 70±2℃，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成 1000 粒，即得。

以上各组分在生产时可按照相应的比例增大或减少，如大规模生产
15 可以以公斤或以吨为单位，小规模生产也可以以克为单位，重量可以增大或减小，但各组分的生药材料重量配比保持不变。

本发明所说的丹参、其提取物及其组合物，包括含有丹参或其提取物的单方或复方制剂。这些复方制剂当中可以含有其他中药或者化学药成分。

20

制备实施例

实施例 1：丹红注射液的制备方法

1. 取丹参 750g，红花 250g，注射用氯化钠 7g 备用；

2. 以上二味药材，丹参用稀乙醇温浸二次，每次 1 小时，滤过，滤
25 液备用；药渣与红花混合，加水温浸二次，每次 1 小时，滤过，合并滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.20 (65℃) 的清膏，加入注射用氯化钠至等渗，调节 pH 值至 6~7，滤过，冷藏 24 小时，加注射用水至规定量，滤过，灌封，灭菌，即得。

实施例 2：强力脑心康胶囊的制备方法

30 1. 取丹参 1500g，密环菌提取液 1500g，蜂王浆 125g 备用；

2. 以上三味，取丹参 75，粉碎至细粉；剩余丹参粉碎成粗粉，加水煎煮三次，第一、二次各 2 小时，第三次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液减压浓缩至相对密度为 1.30~1.32 (70℃) 的稠膏，减压干燥，粉

碎成细粉，密环菌提取液减压浓缩至相对密度为 1.30~1.32 (70℃) 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，与上述细粉混匀，制成颗粒，干燥；蜂王浆冷冻干燥成细粉后，与上述颗粒混匀，装入胶囊，即得。

实施例 3：通心舒胶囊的制备方法

5 1. 取沙棘黄酮 250g，丹参提取物 20g，川芎 10g，滑石粉 20g 备用；

2. 以上三味，川芎粉碎成细粉；将沙棘黄酮与川芎细粉、丹参提取物混合，加入滑石粉，混匀，装入胶囊，即得。

实施例 4：复方党参片的制备方法

10 1. 取党参 704g，丹参 192g，当归 192g，北沙参 128g，金果榄 64g，淀粉 4.7g，糊精 9.4g，滑石粉 4.3g，硬脂酸镁 1.6g 备用；

2. 以上五味药材，金果榄水浸 2 小时，其余丹参等四味药材，水浸 1 小时，合并煎煮三次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，在 85℃ 以下减压浓缩、干燥，得干浸膏，粉碎成粗粉，加入淀粉，糊精，混匀，制成颗粒，在 85℃ 干燥，整粒，加入滑石粉、硬脂酸镁，混匀，压片，包糖衣，即得。

实施例 5：丹香冠心注射液的制备方法

1. 取丹参 1000g，降香 100g 备用；

2. 以上二味，降香加水浸润后，加水蒸馏，收集蒸馏液约 700ml，冷藏 24 小时，分去油层，滤过，水溶液另器收集；丹参加水煎煮 3 次，每次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 500ml，加入乙醇使含醇量达 75%，冷藏 48 小时，滤过，滤液浓缩回收乙醇，浓缩至 200ml，再加入乙醇使含醇量达 85%，冷藏 48 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩至 120ml，加入注射用水至 1000ml，冷藏 16 小时，滤过，滤液浓缩至 250ml；冷藏 72 小时，用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.0~6.8，按药材量的 0.1%~0.4% 加入活性炭，煮沸 30 分钟，滤过，滤液再用稀盐酸调节 pH 值至 4，按药材量的 0.1%~0.4% 加入药用炭，煮沸 30 分钟，冷藏 24 小时以上，滤过，滤液再用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.5~7.0，加入降香蒸馏液，加注射用水至规定量，滤过，灌封，灭菌，即得。

30 实施例 6：丹参注射液的制备方法

1. 取丹参 64g，葡萄糖 50g (67g) 备用；

2. 以上二味，丹参加水煎煮 3 次，每次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.16 (70℃) 的清膏，加入乙醇使含醇量达 75%，

搅匀,冷藏 24 小时,滤过,滤液浓缩回收乙醇,浓缩至相对密度为 1.06~1.08 (78℃) 的清膏,用 40%氢氧化钠调节 pH 值至 9,加热煮沸 1 小时,用盐酸调节 pH 值至 6,滤过,放冷后,加乙醇使含醇量达 85%,搅匀,冷藏 24 小时,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至相对密度为 1.11~1.13 (78℃) 的清膏;加注射用水稀释 4 倍,用盐酸调节 pH 值至 3,冷藏 72 小时,滤过;滤液煮沸后,加入 0.1% (g/ml) 的活性炭,加热煮沸 15 分钟,滤过,滤液备用;取葡萄糖,加入煮沸的注射用水中,使成 50%~60% 的浓溶液,加盐酸适量,同时加入 0.1% (g/ml) 的活性炭,混匀,加热煮沸 15 分钟,趁热滤过脱炭,滤液与上述丹参滤液合并,用 10% 清氧化钠溶液调节 pH 值至 3.8~4.2,煮沸后加 0.05% (g/ml) 的活性炭,保持煮沸状态 30 分钟,滤过,加注射用水至 500ml,加入亚硫酸氢钠 0.5g,混匀,用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 5~6,加注射用水至规定量,滤过,精滤,超滤,灌封,灭菌,即得。

实施例 7: 精致冠心颗粒的制备方法

- 15 1. 取丹参 350.8g, 赤芍 175.4g, 川芎 175.4g, 红花 175.4g, 降香 116.9g, 蔗糖 841g, 糊精 105g 备用;
2. 以上五味药材, 除红花外, 其余丹参四味加水煎煮三次, 第一次 2 小时, 第二次 1.5 小时, 第三次 1 小时, 滤过, 合并滤液; 红花加水适量, 80℃ 温浸二次, 第一次 2 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 与上述滤液
- 20 合并, 浓缩至稠膏状, 在 80℃ 干燥, 粉碎成细粉, 加入蔗糖、糊精, 混匀, 制成颗粒, 干燥, 即得。

实施例 8: 精致冠心片的制备方法

1. 取丹参 375g, 赤芍 187.5g, 川芎 187.5g, 红花 187.5g, 降香 187.5g, 淀粉 12g, 硬脂酸镁 5g 备用;
- 25 2. 以上五味药材, 降香提取挥发油, 蒸馏后的水溶液另器收集; 其余丹参等四味用 85% 乙醇加热回流提取二次, 第一次 3 小时, 第二次 2 小时, 滤过, 合并滤液, 回收乙醇, 与上述水溶液合并, 减压浓缩成相对密度为 1.35~1.40 (50℃) 稠膏, 加入淀粉, 以 5# 淀粉浆为黏合剂制成颗粒, 干燥, 加入降香挥发油, 混匀, 加硬脂酸镁, 压片, 包糖衣或
- 30 薄膜衣, 即得。

实施例 9: 舒心通胶囊的制备方法

1. 取丹参 180g, 马齿苋 180g, 千年健 180g, 川芎 180g, 降香 200g, 冰片 80g 备用;

2. 以上六味, 川芎 60g、丹参 60g、降香、冰片分别粉碎成细粉, 备用; 剩余的川芎、丹参、马齿苋、千年健, 加水煎煮二次, 第一次 1.5 小时, 第二次 1 小时, 滤过, 合并滤液, 浓缩成相对密度为 1.10-1.20 (90℃) 清膏, 加乙醇使含醇量达 60%, 静置 48 小时, 滤过, 滤液回收乙醇至相对密度为 1.31 (80℃) 的稠膏, 加入上述细粉, 混匀, 80℃以下干燥, 粉碎, 混匀, 装入胶囊, 即得。

实施例 10: 心脑宁胶囊的制备方法

1. 取银杏叶 400g, 小叶黄杨 400g, 丹参 400g, 大果木姜子 400g, 薤白 400g 备用;
2. 以上五味药材, 薤白粉碎成细粉, 过筛备用; 取大果木姜子用水蒸气蒸馏提取挥发油后, 药渣与银杏叶、小叶黄杨、丹参三味用 75%乙醇提取, 提取液减压浓缩回收乙醇, 浓缩成清膏, 备用; 药渣再加水煎煮 1 小时, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.20 (80℃) 清膏, 再与乙醇提取物的清膏合并, 浓缩至稠膏状, 加入薤白细粉, 加入挥发油, 混匀, 装入胶囊, 即得。

实施例 11: 丹参合剂的制备方法

1. 取丹参 550g, 单糖浆 265ml 备用;
2. 取丹参加水煎煮二次, 第一次 3 小时, 第二次 2 小时, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩至 500ml, 加乙醇使含醇量达 80%, 搅匀, 静置 48 小时, 取上清液, 回收乙醇并浓缩至相对密度为 1.12 (60~65℃) 的清膏, 加水稀释, 搅匀, 冷藏 48 小时, 滤过, 滤液加单糖浆, 加水至规定量, 搅匀, 灌装, 灭菌, 即得。

实施例 12: 冠心丹芍片的制备方法

1. 取丹参 650g, 赤芍 325g, 川芎 325g, 红花 325g, 降香 250g, 刺五加 250g 备用;
2. 以上六味药材, 赤芍 30g 粉碎成细粉, 备用; 降香提取挥发油, 蒸馏后的水溶液另器收集; 药渣与赤芍 295g、丹参加水煎煮二次, 第一次 3 小时, 第二次 2 小时, 合并煎液, 滤过, 滤液备用; 红花加水 70-80℃下温浸二次, 第一次 3 小时, 第二次 2 小时, 滤过, 合并滤液, 备用; 川芎加 70%乙醇回流提取二次, 第一次 8 小时, 第二次 6 小时, 合并提取液, 滤过, 滤液回收乙醇, 与上述提取液合并, 浓缩成相对密度为 1.30 (80℃) 的稠膏, 加入上述粉末, 减压干燥, 粉碎成细粉, 过筛, 混匀, 制成颗粒, 干燥, 喷入降香挥发油, 混匀, 压片, 包薄膜衣, 即

得。

实施例 13: 心欣舒胶囊的制备方法

1. 取黄芪 600g, 地黄 360g, 五味子 180g, 丹参 180g, 赤芍 360g, 桂枝 180g, 人参茎叶总皂苷 10g 备用;

- 5 2. 以上七味药材, 取赤芍处方 1/3 量粉碎成细粉, 备用; 丹参及剩余赤芍加乙醇回流提取二次, 每次 2 小时, 合并提取液, 滤过, 滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1.36 (60℃) 的稠膏, 真空干燥, 粉碎成细粉, 备用; 醇提药渣与其余黄芪等四味, 加水煎煮三次, 第一次 2 小时, 第二次 1.5 小时, 第三次 1 小时, 合并煎液, 滤过, 滤液减压浓缩成相对密度为 1.36 (60℃) 的稠膏, 加入赤芍细粉, 搅匀, 真空干燥, 粉碎成细粉, 备用; 人参茎叶总皂苷与上述两细粉混合均匀, 用适量乙醇制成颗粒, 干燥, 装入胶囊, 即得。
- 10

实施例 14: 丹参片的制备方法

1. 取丹参 1000g, 淀粉 210g 备用;

- 15 2. 取丹参, 加 90%乙醇回流提取 1.5 小时, 滤过, 滤液回收乙醇, 药渣加水煎煮 1 小时, 煎液滤过, 浓缩至适量, 与上述醇提液合并, 继续浓缩至相对密度为 1.30 (90℃) 的稠膏, 加入淀粉, 搅拌均匀, 干燥, 制成颗粒, 压片, 包糖衣, 即得。

实施例 15: 芎香通脉丸制备方法

- 20 1. 取川芎 30g, 诃子 20g, 丹参 30g, 肉豆蔻 15g, 苏合香 1.5g, 冰片 0.75g, 麝香 0.15g, 聚乙二醇 6000 15g 备用;

2. 以上七味药材, 另取丹参、川芎、诃子、肉豆蔻等四味粉碎成粗粉, 分别进行超临界 CO₂提取, 取提取物, 加入聚乙二醇 6000 中, 再依次加入冰片、苏合香及上述极细粉, 融化混匀, 在 80~85℃保温, 以甲基硅油作冷却剂, 滴制成丸, 即得。
- 25

实施例 16: 复方丹参胶囊制备方法

1. 丹参 450g, 三七 141g, 冰片 8g, 倍他环糊精 40g 备用;

2. 以上三味药材, 取三七粉碎成细粉, 备用, 冰片加乙醇适量使溶解, 另取倍他环糊精, 加水置 55℃恒温水浴中, 搅拌使溶解, 边搅拌边滴加冰片的乙醇溶液, 在不断搅拌下继续保温 30 分钟, 取出, 冷藏, 抽滤, 滤渣 40℃烘干备用; 另取丹参提取三次, 第一次加乙醇回流提取 1.5 小时, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.30 (55~60℃) 的稠膏; 第二次加 50%的乙醇回流提取 1.5 小时, 滤过; 第三次加水回流提取 2 小时, 合
- 30

并二、三次滤液，滤液浓缩至相对密度为 1.40 (55~60℃) 的稠膏，加入第一次浓缩液，混匀，制成相对密度为 1.35~1.39 (55~60℃) 的稠膏，加入三七粉，混合，干燥，粉碎成细粉，加入倍他环糊精包合物，混匀，装入胶囊，即得。

5 实施例 17: 复方丹参滴丸的制备方法

1. 取丹参 90.0g, 三七 17.6g, 冰片 1.0g 备用;

2. 取经粉碎的丹参、三七药材，加入 6 倍药材量的水、在 80~90℃ 加热提取 3 次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，第三次 1 小时，合并三次滤液，减压浓缩；向浓缩液中加入乙醇，沉淀，使醇沉溶液的醇浓度
10 达 55~71%，上清液回收乙醇，浓缩，制成相对密度为 1.20~1.25 (50~65℃) 的稠膏；加入冰片及 7 倍浸膏量的聚乙二醇 6000，在 85~95℃ 滴制，滴入 2~8℃ 的液体石蜡中，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 18: 复方丹参片的制备方法

1. 取丹参 450g, 三七 141g, 冰片 8g 备用;

2. 以上三味，丹参提取三次，第一次加乙醇回流 1.5 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩至相对密度 1.30 (55~60℃)；第二次加 50%乙醇回流 1.5
15 小时，滤过；第三次加水回流 2 小时，滤过，合并第二、三次滤液，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.40 (55~60℃)，与第一次的浓缩液合并，混匀，制成相对密度为 1.35~1.39 (55℃) 的清膏；将三七粉碎成细粉，与丹参清
20 膏拌匀，干燥，制成颗粒，将冰片研细，与上述颗粒混匀，压制成 1000 片，或包糖衣或薄膜衣，即得。

实施例 19: 冠心丹参片的制备方法

1、取丹参 200g、三七 200g、降香油 1.75ml 备用;

2、以上三味，三七粉碎成细粉；丹参粉碎成中粉，照流浸膏剂与浸
25 膏剂项下的渗漉法（附录 I 0），用 90%乙醇作溶剂，进行渗漉，漉液浓缩至稠膏状，药渣加水煎二次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至适量，加入上述细粉及稠膏，搅匀，制成颗粒，干燥，喷加降香油，混匀，压制成 1000 片，包糖衣，即得。

实施例 20: 冠心丹参滴丸的制备方法

30 1、取丹参 200g、三七 200g、降香油 1.75ml 备用;

2、以上三味，三七粉碎成细粉；丹参粉碎成中粉，照流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉法（附录 I 0），用 90%乙醇作溶剂，进行渗漉，漉液浓缩至稠膏状，药渣加水煎二次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓

缩至适量，加入上述细粉及稠膏，搅匀，加入适量聚乙二醇，喷加降香油，混匀，加热熔融，滴入 0~10℃ 的液体石蜡中，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 21:

5 (a): 取丹参 45g、三七 8g、冰片 0.5g、木糖醇 12g、黄原胶 3g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 5 次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 90%乙醇，静置 20 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在 50℃ 条件下、相对密度为 1.15~1.25 的稠膏(1);

10 (c): 取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2); 将(1)(2)加入水浴融化的木糖醇和淀粉混合物中，搅拌均匀，保温，在 55~75℃ 温度下滴制、滴管口径为 1.30~4.0 毫米，以每分钟 30~60 滴的速度滴制，滴入甲基硅油中，制成 1000 粒，成形后，将丸取出，用吸水纸拭干滴丸表面，即得。

15 实施例 22:

(a): 取丹参 150g、三七 20g、冰片 1.5g、乳糖醇 83g、淀粉 17g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 2 次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 4 倍量 85~95%乙醇，静置 36 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在
20 70~80℃ 条件下、相对密度为 1.10~1.25 的清膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2); 将(1)(2)加入水浴融化的乳糖醇与淀粉的混合物中，搅拌均匀，保温，在 65~95℃ 温度下滴制、滴管口径为 1.10~3.0 毫米，以每分钟 20~50 滴的速度滴制，滴入植物油中，制成 1000 粒滴丸，成形后，将丸取出，用吸水纸拭干滴丸表面，
25 即得。

实施例 23:

(a): 取丹参 100g、三七 15g、冰片 0.8g、木糖醇 37.5g、阿拉伯胶 12.5g 备用;

(b): 取丹参、三七加水煎煮 3 次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 4 倍量 85~90%乙醇，静置 18 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在
30 40~50℃ 条件下、相对密度为 1.05~1.15 的稠膏(1);

(c): 取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2); 将(1)(2)加入木糖醇和阿拉伯胶的混合物中，充分混合，混合物在 50~95℃ 加热熔融，搅拌

均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃ 温度下滴制、滴管口径为 1.1~3.5 毫米, 以每分钟 50~60 滴的速度滴制, 滴入甲基硅油中, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用吸水纸拭干滴丸表面, 即得。

实施例 24

- 5 (a): 取丹参 75g、三七 14g、冰片 1.2g、木糖醇 30.7、阿拉伯胶 8.3g 备用;
- (b): 取丹参、三七加水煎煮 3 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 3 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 50~75℃ 条件下、相对密度为 1.20~1.30 的稠膏(1);
- 10 (c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入木糖醇和阿拉伯胶的混合物中, 充分混合, 混合物在 50~115℃ 加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃ 温度下滴制、滴管口径为 1.1~3.5 毫米, 以每分钟 20~60 滴的速度滴制, 滴入 0~18℃ 的液体石蜡中, 待干燥后分装, 制成 1000 粒滴丸, 成形后, 将丸取出, 用
- 15 吸水纸吸去丸表面的液状石蜡, 即得。

实施例 25

- (a): 取丹参 115g、三七 20g、冰片 1.0g、木糖醇 36g、预胶化淀粉 4g 备用;
- (b): 取丹参、三七加水煎煮 2~4 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 1~3 倍量 90~97%乙醇, 静置 18~30 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液
- 20 浓缩至在 50~75℃ 条件下、相对密度为 1.20~1.40 的稠膏(1);
- (c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入水浴融化的木糖醇和预胶化淀粉混合物中, 充分混合, 混合物在 80~95℃ 加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~65℃ 温度下滴
- 25 制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 40~60 滴的速度滴制, 滴入 0~18℃ 的甲基硅油中, 制成 1000 粒滴丸, 待干燥后分装, 即得。

实施例 26

- (a): 取丹参 40g、三七 17.6g、冰片 1g、山梨醇 15.5、淀粉 4.5g 备用;
- 30 (b): 取丹参、三七加水煎煮 3 次, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩, 加入 2 倍量 95%乙醇, 静置 24 小时, 滤过, 回收乙醇, 滤液浓缩至在 60℃ 条件下、相对密度为 1.20~1.40 的稠膏(1);
- (c): 取冰片溶于适量的乙醇中, 得溶液(2); 将(1)(2)加入山梨

醇和淀粉混合物中，搅匀，混合物在 50~75℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 60~65℃温度下滴制、滴管口径为 1.1~3.5 毫米，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入 0~18℃的液体石蜡中，制成 1000 粒滴丸，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，即得。

实施例 27

(a): 取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、木糖醇 14.6g、卡拉胶 5.4g 备用；

10 (b): 取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95%乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1)；

15 (c): 取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2)；将(1)(2)加入木糖醇和卡拉胶混合物中，搅匀，混合物在 80~115℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 70±2℃下滴制，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴管口径为 1.1~3.5 毫米，滴入 0~18℃的液体植物油中，制成 1000 粒滴丸，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，即得。

实施例 28

(a): 取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、乳糖醇 16g、淀粉 4g 备用；

20 (b): 取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95%乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1)；

25 (c): 取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2)；将(1)(2)加入乳糖醇与淀粉的混合物中，混合物在 64℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 64℃温度下滴制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米，以每分钟 20~60 滴的速度滴制，滴入 0℃的甲基硅油中，制成 1000 粒滴丸，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 29

30 (a): 取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、木糖醇 14g、阿拉伯胶 6g 备用；

(b): 取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95%乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在 55~

60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1)；

- (c)：取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2)；将(1)(2)加入木糖醇和阿拉伯胶的混合物中，混合物在 64℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 64℃温度下滴制，滴管口径为 1.2~2.5 毫米，以每分钟 20~40 滴的速度滴制，滴入 10℃的甲基硅油中，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 30

(a)：取丹参 41.06g、三七 8.03g、冰片 0.46g、木糖醇 12g、阿拉伯胶 8g 备用；

- (b)：取经粗粉碎的丹参、三七药材至提取罐中，加 5 倍量水，煎煮 2 小时，滤过，滤渣进行第二次提取，加入 4 倍量水，煎煮 1 小时，滤过，滤渣弃去，合并滤液；滤液减压浓缩至药液体积(L)与药材重量(Kg)比为 1: 0.9~1.1，缓缓加入 95%的乙醇，使药液含醇浓度在 69~71%，静置 12 小时；取醇沉后药液的上清液，滤过，滤液回收乙醇，浓缩为相对密度为 1.32~1.40 的浸膏；

(c)：取上述浸膏和冰片，与木糖醇和阿拉伯胶的混合物混和均匀，混合物在 64℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 64℃温度下滴制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米，滴入 0℃的甲基硅油中，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，制成滴丸，即得。

20 实施例 31

(a)：取丹参 59.36g、三七 6.38g、冰片 0.34g、乳糖醇 11g、阿拉伯胶 9g 备用；

- (b)：取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95%乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，滤液浓缩至在 55~60℃条件下、相对密度为 1.33~1.35 的稠膏(1)；

- (c)：取冰片溶于适量的乙醇中，得溶液(2)；将(1)(2)加入的乳糖醇和阿拉伯胶的混合物中，混合物在 75℃加热熔融，搅拌均匀，搅拌时间为 10~30 分钟，保温，在 70℃温度下滴制，滴管口径为 1.2~2.5 毫米，以每分钟 30~80 滴的速度滴制，滴入 0℃的甲基硅油中，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 32

(a)：取丹参 41.06g、三七 8.03g、冰片 0.46g、乳糖醇 15g、羧甲基淀粉 3g、阿拉伯胶 2g 备用；

(b): 取经粗粉碎的丹参、三七药材至提取罐中, 加 5 倍量水, 煎煮 2 小时, 滤过, 滤渣进行第二次提取, 加入 4 倍量水, 煎煮 1 小时, 滤过, 滤渣弃去, 合并滤液; 滤液减压浓缩至药液体积 (L) 与药材重量 (Kg) 比为 1: 0.9~1.1, 缓缓加入 95% 的乙醇, 使药液含醇浓度在 69~71%, 静置 12 小时; 取醇沉后药液的上清液, 滤过, 滤液回收乙醇, 浓缩为相对密度为 1.32~1.40 的浸膏。

(c): 取上述浸膏和冰片, 与重量之比为 1: 0.2~1: 0.4 的乳糖醇、羧甲基淀粉和阿拉伯胶的混合物, 充分混合, 混合物在 80~95℃ 加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃ 温度下滴制、滴管口径为 1.21~2.5 毫米, 滴入 0~18℃ 的植物油中, 待干燥后分装, 制成滴丸, 即得。

实施例 33:

(a): 取按实施例 28 方法制备得到的浸膏 7g, 冰片 0.1g、木糖醇 18.5g、淀粉 1.5g 备用;

(b): 将木糖醇和淀粉混合均匀, 加入上述浸膏及冰片, 混合物在 75℃ 加热熔融, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~70℃ 温度下滴制、滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 滴入 0℃ 的甲基硅油中, 以每分钟 50~60 滴的速度滴制, 滴入甲基硅油中, 制成 1000 粒, 成形后, 将丸取出, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 制成 1000 粒滴丸, 即得。

实施例 34:

(a): 取按实施例 21 方法得到的丹参、三七浸膏 12.5g、冰片 3.2g、乳糖醇 20g、阿拉伯胶 3.5g 备用;

(b) 将乳糖醇与阿拉伯胶混合, 混合物在 55~85℃ 加热熔融, 加入上述浸膏、冰片, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~75℃ 温度下滴制, 滴管口径为 1.2~2.5 毫米, 以每分钟 30~50 滴的速度滴制, 滴入 5~10℃ 的植物油中, 制成 1000 粒滴丸, 将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液, 待干燥后分装, 即得。

实施例 35

(a): 取按实施例 7 方法得到的丹参、三七浸膏 5.5g、冰片 0.5g、木糖醇 16.5g、淀粉 3.5g 备用;

(b) 将木糖醇与淀粉混合, 混合物在 60~85℃ 加热熔融, 加入上述浸膏、冰片, 搅拌均匀, 搅拌时间为 10~30 分钟, 保温, 在 60~85℃ 温度

下滴制，滴管口径为 1.2~2.5 毫米，以每分钟 20~60 滴的速度滴制，滴入 5~15℃ 的液体石蜡中，制成 1000 粒滴丸，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，即得。

实施例 36

5 (a): 取按实施例 24 方法得到的丹参、三七浸膏 4.65g、冰片 0.85g、木糖醇 15.5g、阿拉伯胶 4.5g 备用；

(b) 将木糖醇与阿拉伯胶混合，混合物在 65~85℃ 加热熔融，加入上述浸膏、冰片，搅拌均匀，搅拌时间为 10~20 分钟，保温，在 60~65℃ 温度下滴制，滴管口径为 1.21~2.5 毫米，以每分钟 20~40 滴的速度
10 滴制，滴入 -10~15℃ 的植物油中，制成 1000 粒滴丸，将形成的滴丸沥尽并擦去冷却液，待干燥后分装，即得。

实施例 37: 复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 90g、三七 17.6g、冰片 1g、聚乙二醇 6000 20g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2
15 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 (55~60℃) (1)；取冰片溶于适量的乙醇中 (2)，将 (1) (2) 加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 70±2℃，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成，1000 粒即得。

20 实施例 38: 复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 180g、三七 25g、冰片 2g、聚乙二醇 6000 30g 备用；

取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2
25 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 (55~60℃) (1)；取冰片溶于适量的乙醇中 (2)，将 (1) (2) 加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 70±2℃，选用适宜口径的滴管，以每分钟 60~80 滴的速度滴制，滴入用冰浴冷却的液体石蜡中，成形后，将丸取出，用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡，制成，1000 粒即得。

实施例 39: 复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 115g、三七 14g、冰片 1.2g、聚乙二醇 6000 40g 备用；

30 取丹参、三七加水煎煮三次，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加入 2 倍量 95% 乙醇，静置 24 小时，滤过，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.33~1.35 (55~60℃) (1)；取冰片溶于适量的乙醇中 (2)，将 (1) (2) 加入水浴融化的聚乙二醇中，搅匀，保温 70±2℃，选用适宜口径的滴管，

以每分钟 60~80 滴的速度滴制,滴入用冰浴冷却的液体石蜡中,成形后,将丸取出,用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡,制成,1000 粒即得。

实施例 40: 复方丹参滴丸的制备方法

取丹参 30g、三七 40g、冰片 0.3g、聚乙二醇 6000 40g 备用;

- 5 取丹参、三七加水煎煮三次,合并煎液,滤过,滤液浓缩,加入 2 倍量 95%乙醇,静置 24 小时,滤过,回收乙醇,浓缩至相对密度 1.33~1.35 (55~60℃) (1);取冰片溶于适量的乙醇中(2),将(1)(2)加入水浴融化的聚乙二醇中,搅匀,保温 70±2℃,选用适宜口径的滴管,以每分钟 60~80 滴的速度滴制,滴入用冰浴冷却的液体石蜡中,成形后,
- 10 将丸取出,用吸水纸吸去丸表面的液状石蜡,制成,1000 粒即得。

实验例 1. 复方丹参滴丸减少阿司匹林抵抗作用实验

- 我们于 2003 年 10 月至 2004 年 1 月对北京军区所属 20 余家干休所离退休干部及家属进行阿司匹林进行检测筛查,共筛选出阿司匹林抵抗
- 15 患者 86 名(男 56 名,女 30 名,年龄 70.9±10.9 岁),发现阿司匹林抵抗发生率约为 15.6%。将阿司匹林抵抗患者分成合用组(55 名;联合使用阿司匹林及复方丹参滴丸)、单用复方丹参滴丸组(31 名,停用阿司匹林,单用复方丹参滴丸),治疗 2 周后再次测定血小板最大聚集率。

方法:

20 一. 入选标准

- 1.连续服用小剂量阿司匹林超过 2 周者
- 2.应用美国 CHRON-LOG AGGREGOMETER 540VS 检测其花生四烯酸诱导的血小板最大聚集率大于 30%

同时符合上述两条者可入选

25 二. 排除标准:

- 1.血液系统疾病尤其是出血性疾病;
 - 2.癌症
 - 3.慢性阻塞性肺疾病
- 符合其一者即被排除

30 三. 分组:

合用组:随机选择 55 名阿司匹林抵抗患者,继续使用阿司匹林,同时加用 2 周复方丹参滴丸 30 粒/日。

单用复方丹参滴丸组:随机选择 31 名阿司匹林抵抗患者,停用阿司

匹林，改用复方丹参滴丸 30 粒/日，2 周。

四. 疗效判定标准

显效：血小板最大聚集率小于 30%（效果等同于正常阿司匹林效果）

有效：血小板最大聚集率大于 30%，但低于 80%（血小板活化值在

5 正常范围内，但低于阿司匹林正常抑制效果）

无效：治疗前后最大聚集率变化范围在 $\pm 10\%$

升高：治疗后血小板最大聚集率升高 10%以上

有效率 = (显效人数 + 有效人数) / 总人数

结 果

10 一、阿司匹林抵抗 阿司匹林和复方丹参滴丸联合使用

1. 治疗有效率

| 治疗效果 | 人数 | 比例% |
|------|----|-----|
| 显效 | 46 | 83 |
| 有效 | 1 | 2 |
| 无效 | 1 | 2 |
| 升高 | 7 | 13 |

阿司匹林和复方丹参滴丸联合使用的总有效率达到 85%(47/55)

2. 血小板最大聚集率前后比较：

t—检验：成对双样本均值分析

| | 变量 1 | 变量 2 |
|-----------|-------------|-------------|
| 平均 | 69.45454545 | 27.76363636 |
| 方差 | 517.8821549 | 714.776431 |
| 观测值 | 55 | 55 |
| 泊松相关系数 | -0.06556464 | |
| 假设平均差 | 0 | |
| df | 54 | |
| t Stat | 8.534597132 | |
| P(T≤t)单尾 | 6.82878E-12 | |
| t 单尾临界 | 1.673565748 | |
| P(T≤t) 双尾 | 1.36576E-11 | |
| T 双尾临界 | 2.004881026 | |

15

治疗前 (69.5 ± 22.8)，治疗 2 周后 (27.8 ± 26.7)，经配对 t 检验：p<0.01；血

小板聚集率平均降幅尾 51.57%。

注：降低幅度 = (用药前值 - 用药后值) / 用药前值

二.阿司匹林抵抗 停阿司匹林，单用复方丹参滴丸

1.治疗有效率

| 治疗效果 | 人数 | 比例% |
|------|----|-----|
| 显效 | 12 | 39 |
| 有效 | 3 | 10 |
| 无效 | 5 | 16 |
| 升高 | 11 | 35 |

5 停阿司匹林，单用复方丹参滴丸，对阿司匹林抵抗治疗的总有效率达到 49%(15/31)

2.血小板最大聚集率前后比较：

t-检验：成对双样本均值分析

| | 变量 1 | 变量 2 |
|-----------|-------------|-------------|
| 平均 | 69.45454545 | 27.76363636 |
| 方差 | 517.8821549 | 714.776431 |
| 观测值 | 55 | 55 |
| 泊松相关系数 | -0.06556464 | |
| 假设平均差 | 0 | |
| df | 54 | |
| t Stat | 8.534597132 | |
| P(T≤t)单尾 | 6.82878E-12 | |
| t 单尾临界 | 1.673565748 | |
| P(T≤t) 双尾 | 1.36576E-11 | |
| T 双尾临界 | 2.004881026 | |

10 治疗前 (80.4±12.1)，治疗 2 周后 (62.8±38.2)，经配对 t 检验：
p<0.05；血小板聚集率平均降幅尾 18.75%。

注：降低幅度 = (用药前值 - 用药后值) / 用药前值

15 结论：对阿司匹林抵抗者，同时使用阿司匹林和复方丹参滴丸治疗能明显减低血小板聚集率，有效率为 85%，平均降幅为 51.57%；单用复方丹参滴丸治疗阿司匹林抵抗，其有效率为 49%，平均降幅为 18.75%。结果说明对单独使用阿司匹林治疗无效的心血管病患者，复方丹参滴丸与阿司匹林合用具有良好的治疗阿司匹林抵抗作用，单独使用复方丹参滴

丸治疗阿司匹林抵抗也有较好的效果，但作用不及与阿司匹林合用组，复方丹参滴丸是否通过其它作用机制减少阿司匹林抵抗，尚需进一步研究。

- 5
- 实验例 2. 复方丹参滴丸减少阿司匹林抵抗作用实验
- 本研究采用回顾性方法：正常值参照澳大利亚关于阿司匹林抵抗研究结果

一般资料

- 10
- 本组 178 例病人全部来自总后第一干休所、八分部干休所离退休人员。其中男性 140 人，女性 38 人。年龄 70 岁~87 岁，平均年龄 77.1 岁。随机选出 170 人进行标本检测，数据可接受范围 150 人（IC20~IC80）。记入统计人员中，服阿司匹林者 50 人；服用复方丹参滴丸 50 人；合用者 50 人（全部病人至采样之日，至少已连续服药半年以上），其中 91 人合并有高血压史，25 人有高血脂，32 人有糖尿病，139 人有冠心病，57 人有脑血管疾病。
- 15

材料与方法

- 20
- 所采尿样为第一次晨尿中段，取后立即投入液氮中，后保存于-86℃低温冰箱中备用。应用免疫酶标法检测 11-脱氢 TXB₂，试剂盒采用 Cayman Chemical 公司产品，全部实验在天士力研究院生物所完成，病人分组状况对实验室人员及后期数据统计人员实行双盲。

结果

对组间均值进行 t-检验。

表 1.各组病人尿值 11-脱氢 TXB₂ (ng/mmol)

| 阿司匹林 (n=50 例) | 复方丹参滴丸 (n=50 例) | 阿司匹林与复方丹参滴丸合用 (n=50 例) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol) | 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol) | 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol) |
| 30.24 | 30.94 | 20.55 |
| 19.00 | 13.00 | 10.43 |
| 18.78 | 19.36 | 30.27 |
| 30.46 | 12.23 | 18.64 |
| 14.23 | 12.63 | 24.02 |
| 37.24 | 31.86 | 17.65 |

| | | |
|-------|-------|-------|
| 12.24 | 13.08 | 21.23 |
| 36.00 | 35.64 | 32.77 |
| 11.63 | 23.32 | 9.25 |
| 37.61 | 10.38 | 11.44 |
| 34.64 | 9.52 | 13.27 |
| 13.41 | 28.60 | 34.98 |
| 16.68 | 28.01 | 22.03 |
| 27.60 | 21.94 | 12.77 |
| 30.12 | 27.32 | 28.92 |
| 14.74 | 15.21 | 11.01 |
| 15.54 | 34.42 | 28.12 |
| 38.25 | 10.67 | 9.74 |
| 27.68 | 18.80 | 30.25 |
| 28.94 | 24.25 | 21.05 |
| 36.51 | 28.67 | 17.43 |
| 17.45 | 14.25 | 13.33 |
| 14.23 | 32.43 | 26.52 |
| 39.35 | 10.25 | 8.59 |
| 37.65 | 22.49 | 30.99 |
| 9.25 | 20.52 | 20.66 |
| 14.84 | 11.28 | 29.73 |
| 40.62 | 31.28 | 31.25 |
| 28.43 | 10.53 | 10.27 |
| 27.32 | 34.66 | 27.54 |
| 12.33 | 17.68 | 11.20 |
| 39.50 | 23.11 | 9.04 |
| 18.25 | 10.99 | 31.75 |
| 37.42 | 13.48 | 12.80 |
| 26.26 | 19.50 | 14.70 |
| 30.44 | 32.70 | 29.00 |
| 16.82 | 29.82 | 8.23 |
| 9.96 | 23.52 | 26.00 |
| 9.24 | 15.00 | 8.74 |

| | | | |
|------|-------------|------------|------------|
| | 26.43 | 30.24 | 14.70 |
| | 24.22 | 28.62 | 29.99 |
| | 30.24 | 15.43 | 27.74 |
| | 34.45 | 26.25 | 18.43 |
| | 30.22 | 13.99 | 19.70 |
| | 9.78 | 35.89 | 22.05 |
| | 27.63 | 10.02 | 37.85 |
| | 10.10 | 14.23 | 7.90 |
| | 36.38 | 20.82 | 10.82 |
| | 45.27 | 21.96 | 26.25 |
| | 15.24 | 21.45 | 19.07 |
| X±SD | 25.02±10.51 | 21.25±8.28 | 20.21±8.61 |

结论：复方丹参滴丸与阿司匹林合用组（复+阿）与阿司匹林单独使用组组间尿中 TXB2 排泄量之间有明显统计学差异， $t=2.50$ $p<0.05$ ；复方丹参滴丸组与阿司匹林组组间尿中 TXB2 排泄量之间也有明显统计学差异， $t=1.99$ $p<0.05$ ；复方丹参滴丸组与复方丹参滴丸合用阿司匹林（复+阿）组组间尿中 TXB2 排泄量之间无明显统计学差异， $t=0.62$ $p>0.05$ 。

该实验结果证明，复方丹参滴丸可使尿中的 TXB2 排泄量减少，即在体内可阻断血栓素 A_2 (TXA₂) 的形成，减少血小板的黏附和凝血，从而抑制血小板聚集，减少动脉硬化、心肌梗塞的发生，结果说明复方丹参滴丸具有抗阿司匹林抵抗作用，对阿司匹林无效的心血管病患者，复方丹参滴丸依然有改善生命指标的作用。

实验例 3. 复方丹参片减少阿司匹林抵抗作用实验

本研究采用实验例 1 的相同方法进行实验。

一般资料

本组 150 例病人选自门诊病人，并且是经实验测定具有阿司匹林抵抗倾向的心血管疾病患者。其中男性 80 人，女性 70 人。年龄 70 岁~85 岁，平均年龄 77 岁。服阿司匹林者 50 人；服用复方丹参片 50 人；合用者 50 人（全部病人至采样之日，至少已连续服药半年以上）。

材料与方法

所采尿样为第一次晨尿中段，取后立即投入液氮中，后保存于-86℃

低温冰箱中备用。应用免疫酶标法检测 11-脱氢 TXB₂,试剂盒采用 Cayman Chemical 公司产品,全部实验在天士力研究院生物所完成,病人分组状况对实验室人员及后期数据统计人员实行双盲。

结果

5 如表 2 所示。

表 2.各组病人尿值 11-脱氢 TXB₂ (ng/mmol) X±SD

| 阿司匹林 (n=50 例) | 复方丹参片 (n=50 例) | 阿司匹林与复方丹参片合用 (n=50 例) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol) | 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol) | 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol) |
| 25.05±10.42 | 21.31±8.14 | 20.53±8.23 |

结论: 复方丹参片与阿司匹林合用组 (复+阿) 与阿司匹林单独使用组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间有明显统计学差异, p<0.05; 复方丹参片组与阿司匹林组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间也有明显统计学差异, p<0.05; 复方丹参片组与复方丹参片合用阿司匹林 (复+阿) 组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间无明显统计学差异, p>0.05。

10 该实验结果证明, 复方丹参片可使尿中的 TXB₂ 排泄量减少, 即在体内可阻断血栓素 A₂ (TXA₂) 的形成, 减少血小板的黏附和凝血, 从而抑制血小板聚集, 减少动脉硬化、心肌梗塞的发生, 结果说明复方丹参片具有抗阿司匹林抵抗作用, 对阿司匹林无效的 cardiovascular 病患者, 复方丹参片依然有改善生命指标的作用。

20 依照上述实验方法, 对多种含有丹参的制剂进行了实验研究, 例如, 丹红注射液, 强力脑心康, 通心舒胶囊, 复方党参片, 丹香冠心注射液, 丹参注射液, 精致冠心颗粒, 精致冠心片, 舒心通胶囊, 心脑宁胶囊, 冠心丹芍片, 心欣舒胶囊, 芎香通脉丸、冠心丹参片、冠心丹参滴丸等。上述丹参制剂均表现出了抗阿司匹林抵抗的作用。

25

权 利 要 求

1. 丹参、其提取物或含有它们作为有效成分的丹参组合物在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的用途。
- 5 2. 权利要求 1 的用途，其中阿司匹林抵抗是指阿司匹林抵抗性心脑血管疾病。
3. 权利要求 2 的用途，其中阿司匹林抵抗性心脑血管疾病包括冠心病和心绞痛。
4. 权利要求 1 的用途，其中丹参组合物包括含有丹参或其提取物的复方
10 制剂。
5. 权利要求 4 的用途，其中所说的复方制剂是下列一组丹参制剂中的任何一种：丹红注射液，强力脑心康，通心舒胶囊，复方党参片，丹香冠心注射液，丹参注射液，精致冠心颗粒，精致冠心片，舒心通胶囊，心脑宁胶囊，冠心丹芍片，心欣舒胶囊，芎香通脉丸，冠心丹参片，冠心丹
15 参滴丸，复方丹参滴丸，复方丹参片。
6. 权利要求 4 的用途，其中丹参组合物包括以下成分：丹参 30~180 份、三七 5~40 份、冰片 0.3~2.5 份、辅料 10~40 份。
7. 权利要求 6 的用途，其中该组合物包括以下成分：丹参 75~115 份、三七 14~20 份、冰片 0.8~1.2 份、辅料 15~30 份。
- 20 8. 权利要求 7 的用途，其中该组合物包括以下成分：丹参 90 份、三七 17.6 份、冰片 1 份、辅料 20 份。
9. 权利要求 6 的用途，其中辅料包括聚乙二醇。
10. 权利要求 4 的用途，其中所述的组合物为滴丸、喷雾剂、丹剂、丸剂、颗粒剂、胶囊、片剂、冲剂、散剂、口服液制剂形式的一种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 2004/000989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC (7): A61K35/78 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI EPODOC PAJ CNPAT IPC (7): A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CA MEDLINE CNKI "Chinese Pharmaceutical Abstracts"

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI EPODOC PAJ CNPAT CA MEDLINE CNKI "Chinese Pharmaceutical Abstracts" Salvia Miltiorrhiza Bge. angiocardipathy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | 《The People's Republic of China Pharmacopoeia》 Version 2000, Part One, Page 518-519 "Fufang Danshen Pian" | 1-10 |
| X | Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, Volume 12, 2001. Liuxiaoqing et al., "The Summary of Fufang Danshen Formulations Research", page 474-475 | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
3.Mar.2005 (3.03.2005)Date of mailing of the international search report
17 · MAR 2005 (17 · 03 · 2005)Name and mailing address of the ISA/
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Pan Jun

Telephone No. 86-10-62085334

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 2004/000989

A. 主题的分类

IPC (7): A61K35/78 A61P9/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

WPI EPODOC PAJ CNPAT IPC (7): A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CA MEDLINE CNKI 药学文摘

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI EPODOC PAJ CNPAT CA MEDLINE CNKI 药学文摘 丹参 Salvia Miltiorrhiza Bge. 心血管病
angiocardopathy

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|------|--------------------------------------|---------|
| X | 《中华人民共和国药典》2000 年版一部第 518-519 页 | 1-10 |
| X | 《时珍国医国药》2001 年第 12 卷第 5 期第 474-475 页 | 1-10 |

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

3.3 月.2005 (3.03.2005)

国际检索报告邮寄日期

17. 3月 2005 (17. 03. 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

电话号码: (86-10)62085334

